

УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ САЊЕ АРМАКОВИЋ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<ol style="list-style-type: none">1. Датум и орган који је именовao комисију Дана 21. 04. 2016. године на XI седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Новом Саду именована је Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Сање Армаковић под насловом: "Фотокаталитичка стабилност одабраних активних компонената кардиоваскуларних лекова: кинетика, механизам и токсичност интермедијера".2. Састав комисије са знаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:<ol style="list-style-type: none">1. Др Љиљана Јовановић, редовни професор; уже научне области: Физичка хемија и Аналитичка хемија; изабрана у звање: 16. 10. 1997. године; Природно-математички факултет, Нови Сад, председник2. Др Биљана Абрамовић, редовни професор; уже научна област: Аналитичка хемија; изабрана у звање: 06. 03. 1995. године; Природно-математички факултет, Нови Сад, ментор3. Др Даниела Шојић, ванредни професор; уже научна област: Аналитичка хемија; изабрана у звање: 01. 03. 2016. године; Природно-математички факултет, Нови Сад, члан4. др Маја Шћепановић, научни саветник, уже научна област: Физика; изабрана у звање: 19. 05. 2010. године; Центар за физику чврстог стања и нове материјале, Институт за физику, Београд, члан5. др Драгана Четојевић-Симин, научни саветник, уже научна област: Биотехнологија; изабрана у звање: 28. 01. 2016. године; Медицински факултет, Институт за онкологију Војводине, Сремска Каменица, члан
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<ol style="list-style-type: none">1. Име, име једног родитеља, презиме: Сања, Јосип, Армаковић2. Датум рођења, општина, држава: 01. 12. 1985. Сремска Митровица, Србија3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив: –4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија 2008. година, Доктор наука – хемијске науке5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: –6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: –
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: "ФОТОКАТАЛИТИЧКА СТАБИЛНОСТ ОДАБРАНИХ АКТИВНИХ КОМПОНЕНАТА КАРДИОВАСКУЛАРНИХ ЛЕКОВА: КИНЕТИКА, МЕХАНИЗАМ И ТОКСИЧНОСТ ИНТЕРМЕДИЈЕРА"
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: Докторска дисертација Сање Армаковић написана је на 216 страна, садржи 101 слику, 19 табела и 320 литературних навода. Састоји се од следећих поглавља: Увод (4 стране), Теоријски део (51 страна), Експериментални део (16 страна), Резултати и дискусија (107 страна), Извод (5 страна), Summary (5 страна), Прилог (5 страна), Литература (9 страна) и Кратка биографија кандидата уз неопходну Кључну документацију на српском и енглеском језику.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

У **Уводу** докторске дисертације се истиче важност примене фотокаталитичке разградње у присуству TiO_2 за уклањање фармаколошки активних једињења из воде. У овом одељку је такође дефинисан предмет изучавања докторске дисертације, а то су проучавање кинетике и механизма фотокатализе одабраних активних компонената кардиоваскуларних лекова (метопролол, пропранолол и хидрохлортиазид) применом комерцијалних TiO_2 катализатора, као и синтетисаних TiO_2 нанопрахова у присуству различитих извора зрачења, као и токсичности интермедијера насталих током процеса разградње.

У **Теоријском делу** дисертације описани су механизам и кинетика хетерогене фотокатализе, као и утицај различитих фактора на кинетику хетерогене фотокатализе (тип и димензије честица TiO_2 фотокатализатора, масена концентрација фотокатализатора, почетна концентрација супстрата, присуство електрон-акцептора, рН-вредност раствора, ефекат неорганских соли, температура раствора и антена ефекат). Посебни одељци су посвећени елиминацији фармаколошки активних једињења из воде применом виших процеса оксидације, а затим и фотокаталитичким својствима, примени и побољшању фотоактивности TiO_2 . Такође, дат је и детаљан увид у особине проучаваних активних компонената кардиоваскуларних лекова, као и у њихову токсичност. На крају Теоријског дела дисертације наведени су основни принципи молекулског моделовања који ће се користити приликом анализе утицаја структуре испитиваних једињења на разградњу. Литературни преглед је актуелан, опсежан, али у исто време је у потпуности фокусиран на проблем истраживања.

У **Експерименталном делу** су наведене примењене хемикалије, раствори, фотокатализатори, затим је описан и сам процес фоторазградње одабраних активних компонената кардиоваскуларних лекова, као и коришћене аналитичке технике. За проучавање кинетике и механизма разградње одабраних једињења коришћене су: течна хроматографија високе ефикасности са детектором на бази низа диода, спектрофотометрија, јонска хроматографија и течна хроматографија са масеним детектором. Ради стицања потпунијег увида у степен минерализације одабрана је метода одређивања укупног органског угљеника. Морфологија катализатора је одређена применом скенирајућег електронског микроскопа са детектором на бази енергетске дисперзије. Процена токсичности метопролола и насталих интермедијера током UVC, O_3 и UVC/ O_3 разградње је анализирана применом алге *Pseudokirchneriella subcapitata*, зоопланктона *Daphnia magna* и бактерије *Vibrio fischeri*. Такође, процена токсичности свих испитиваних једињења у оквиру ове дисертације и њихових интермедијера насталих током различитих процеса разградње је испитивана методом одређивања цитотоксичног ефекта на раст ћелијских линија сисара: Н-4-П-Е, НТ-29, МРС-5 и Neuro-2а. Резултати молекулског моделовања су добијени коришћењем програмског пакета Gaussian 03 и Jaguar 8.7, имплементираних у Schrödinger Materials Suite 2014-2 и 2015-1.

У поглављу **Резултати и дискусија** најпре је описана директна и индиректна фоторазградња метопролола под дејством симулираног сунчевог, UVC и UVA зрачења у присуству/одсуству H_2O_2 или BrO_3^- . Такође, приказана је и разградња применом O_3 и UVC/ O_3 , након чега је извршена идентификација интермедијера насталих у току UVC, O_3 и UVC/ O_3 разградње при чему је процењена токсичност метопролола и насталих интермедијера током фоторазградње применом *P. subcapitata*, *D. magna* и *V. fischeri*. У раду је даље испитана фотокаталитичка разградња метопролола применом два комерцијална TiO_2 катализатора (Wackherr и Degussa P25) под дејством UVA зрачења при различитим експерименталним условима, након чега је предложен механизам разградње. Поред тога, дата је и теоријска анализа утицаја радикала на метопролол. Такође, праћена је и кинетика разградње метопролола применом недопираних/допираних TiO_2 нанопрахова синтетисаних сол-гел поступком. Фотокаталитичка разградња пропранолола је испитана применом TiO_2 Degussa P25 под дејством UVA зрачења. Испитана је и ефикасност TiO_2 нанопрахова допираних лантаном у фоторазградњи метопролола и пропранолола, при чему је анализиран и утицај структуре поларног једињења на константу брзине разградње. Такође, утицај структуре поларног једињења на кинетику хидролизе, директне фотолизе и фотокаталитичке разградње под дејством различитих извора зрачења је праћен и у случају разградње хидрохлортиазида, 4-амино-6-хлорбензен-1,3-дисулфонамида (АБСА) и метопролола. На крају је проучаван

синергистички утицај метопролола и хидрохлортиазида, односно АБСА на кинетику хидролизе и фоторазградње под дејством сунчевог и симулираног сунчевог зрачења. У циљу процене цитотоксичности сва испитана једињења, као и смеше њихових интермедијера настале током различитих процеса разградње испитане су *in vitro* употребом хелијских линија сисара Н-4-П-Е, НТ-29, МРС-5 и Neuro-2а. Резултати су прегледно и јасно приказани и критички продискутовани у складу са досадашњим научним сазнањима.

У **Изводу** и **Summary-у** дат је пресек постигнутих резултата.

У **Литератури** су наведени радови са актуелним методолошким приступима и принципима одређивања везаним за ову област.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

1. **S.J. Armaković**, S. Armaković, N.L. Finčur, F. Šibul, D. Vione, J.P. Šetrajčić, B.F. Abramović, Influence of electron acceptors on the kinetics of metoprolol photocatalytic degradation in TiO₂ suspension. A combined experimental and theoretical study, *RSC Adv.* 5 (2015) 54589-54604. **M21 IF: 3,840**
2. M. Grujić-Brojčin, **S. Armaković**, N. Tomić, B. Abramović, A. Golubović, B. Stojadinović, A. Kremenović, B. Babić, Z. Dohčević-Mitrović, M. Šćepanović, Surface modification of sol-gel synthesized TiO₂ nanoparticles induced by La-doping, *Mater. Character.* 88 (2014), 30-41. **M21 IF: 1,925**
3. D.D. Četojević-Simin, **S.J. Armaković**, D.V. Šojić, B.F. Abramović, Toxicity assessment of metoprolol and its photodegradation mixtures obtained by using different type of TiO₂ catalysts in the mammalian cell lines, *Sci. Total Environ.* 463-464 (2013), 968-974. **M21 IF: 3,286**
4. A. Golubović, B. Abramović, M. Šćepanović, M. Grujić-Brojčin, **S. Armaković**, I. Veljković, B. Babić, Z. Dohčević-Mitrović, Z.V. Popović, Improved efficiency of sol-gel synthesized mesoporous anatase nanopowders in photocatalytic degradation of metoprolol, *Mater. Res. Bull.* 48 (2013), 1363-1371. **M21 IF: 2,105**
5. M. Šćepanović, B. Abramović, A. Golubović, **S. Kler**, M. Grujić-Brojčin, Z. Dohčević-Mitrović, B. Babić, B. Matović, Z. V. Popović, Photocatalytic degradation of metoprolol in water suspension of TiO₂ nanopowders prepared using sol-gel route, *J. Sol-Gel Sci. Technol.* 61 (2012) 390-402. **M21 IF: 1,660**
6. D. Šojić, V. Despotović, D. Orčić, E. Szabó, E. Arany, **S. Armaković**, E. Illés, K. Gajda-Schranz, A. Dombi, T. Alapi, E. Sajben-Nagy, A. Palágyi, Cs. Vágvölgyi, L. Manczinger, L. Bjelica, B. Abramović, Degradation of thiamethoxam and metoprolol by UV, O₃ and UV/O₃ hybrid processes: Kinetics, degradation intermediates and toxicity, *J. Hydrol.* 472 (2012) 314-327. **M21 IF: 2,964**
7. B. Abramović, **S. Kler**, D. Šojić, M. Laušević, T. Radović, D. Vione, Photocatalytic degradation of metoprolol tartrate in suspensions of two TiO₂-based photocatalysts with different surface area. Identification of intermediates and proposal of degradation pathways, *J. Hazard. Mater.* 198 (2011) 123-132. **M21 IF: 4,173**
8. **S.J. Armaković**, D.V. Šojić, M. Radoičić, M.I. Čomor, B.F. Abramović, Photocatalytic degradation of the propranolol hydrochloride in natural water using titania-based nanoparticles, *Seventeenth Annual Conference YUCOMAT 2015*, Herceg Novi, Montenegro, (2015), 79. **M34**
9. **S. Armaković**, B. Abramović, Kinetics of hydrochlorothiazide photocatalytic degradation, *Sixteenth Annual Conference YUCOMAT 2014*, Herceg Novi, Montenegro, (2014), 103. **M34**
10. **S.J. Armaković**, S. Armaković, J.P. Šetrajčić, B.F. Abramović, Experimental and theoretical studies on photocatalytic degradation of metoprolol in the presence of electron acceptors, *The 12th Young Researchers' Conference: Materials Science and Engineering*, Belgrade, (2013), 14. **M34**
11. D. Šojić, V. Despotović, D. Orčić, E. Szabó, E. Arany, **S. Armaković**, E. Illés, K. Gajda-Schranz, A. Dombi, T. Alapi, E. Sajben-Nagy, A. Palágyi, Cs. Vágvölgyi, L. Manczinger, L. Bjelica, B. Abramović, Degradation of thiamethoxam and metoprolol by UV, O₃ and UV/O₃ hybrid processes: Kinetic, degradation intermediates and toxicity, *The 18th International Conference on Advanced Oxidation Technologies for Treatment of Water, Air and Soil*, Florida, USA, (2012), 95. **M34**
12. **S. Armaković**, B. Abramović, M. Šćepanović, A. Golubović, Photocatalytic efficiency of TiO₂ nanopowders prepared by sol-gel route in degradation of metoprolol in water suspension, *Tenth*

- Young Researchers Conference - Materials Sciences and Engineering*, Belgrade, (2011), 28. **M34**
13. **S. Kler**, D. Šojić, V. Despotović, K. Gajda-Schranz, B. Abramović, Photodegradation of metoprolol using UV, O₃ and O₃/UV in different natural waters, *EUROanalysis 16, European Conference on Analytical Chemistry*, Belgrade, (2011), 70. **M34**
 14. B. Abramović, **S. Kler**, D. Šojić, M. Laušević, T. Radović, D. Vione, Mechanism of photocatalytic degradation of metoprolol in aqueous titanium dioxide suspension, *Thirteenth Annual Conference YUCOMAT 2011*, Herceg Novi, Montenegro, (2011), 106. **M34**
 15. **S. Kler**, B. Abramović, D. Šojić, M. Laušević, T. Radović, D. Vione, Identification of intermediate products of metoprolol photocatalytic degradation in aqueous suspension of TiO₂ Degussa P25 by LC-MS/MS, *18th Young Investigators' Seminar on Analytical Chemistry*, Novi Sad, (2011), 74. **M34**
 16. **S.J. Kler**, D.V. Šojić, B.F. Abramović, Kinetics of metoprolol tartrate photocatalytic degradation, *Ninth Young Researchers Conference - Materials Sciences and Engineering*, Belgrade, (2010), 36. **M34**
 17. **S.J. Armaković**, A. Golubović, M.J. Šćepanović, B.F. Abramović, Uticaj temperature kalcinacije TiO₂ nanoprahova dopiranih La(III) na efikasnost fotokatalitičke razgradnje metoprolola i propranolola, *52. Savetovanje Srpskog hemijskog društva*, Novi Sad, (2015), 75. **M64**
 18. D.D. Četojević-Simin, **S.J. Armaković**, D.V. Šojić, B.F. Abramović, Toxicity assessment of metoprolol and its photodegraded mixtures obtained by using different type of TiO₂ catalysts in the mammalian cell lines, *The sixth scientific-technical meeting "InterRegioSci 2013"*, Novi Sad, (2013), 61. **M64**
 19. **S.J. Armaković**, N.L. Finčur, M.J. David, A. Golubović, M.J. Šćepanović, B.F. Abramović, Uticaj TiO₂ nano-katalizatora dopovanih La(III) na fotokatalitičku razgradnju metoprolola u vodenoj suspenziji, *XL Savetovanje Srpskog hemijskog društva*, Beograd, (2012), 91. **M64**
 20. D.D. Četojević-Simin, **S.J. Kler**, B.F. Abramović, Uticaj metoprolola i njegovih fotokatalitičkih degradacionih intermedijera u prisustvu TiO₂ na rast odabranih ćelijskih linija, *XLIX Savetovanje Srpskog hemijskog društva*, Kragujevac, (2011), 63. **M64**
 21. **S.J. Kler**, D.V. Šojić, B.F. Abramović, Heterogena fotokatalitička razgradnja metoprolol-tartarata, *XLVIII Savetovanje Srpskog hemijskog društva*, Novi Sad, (2010), 87. **M64**
 22. B.F. Abramović, **S.J. Kler**, D.V. Šojić, Fotokatalitička razgradnja metoprolol-tartarata, *Osma konferencija mladih istraživača nauka i inženjerstvo novih materijala*, Beograd, (2009), 29. **M64**
 23. B. Abramović, **S. Kler**, Effects of electron acceptors on the kinetics of metoprolol tartrate photodegradation, *XXX. Országos tudományos diákköri konferencia*, Helyi konferencia Szegedi, 2010. **Studentska konferencija**

VII ZAKЉUČICI OДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

С обзиром да употребом активних компонента кардиоваскуларних лекова можемо директно или индиректно утицати на загађење површинских и подземних вода, као и воде за пиће, у оквиру ове докторске дисертације је испитана могућност њихове разградње у воденој средини применом виших процеса оксидације.

При испитивању директне фотолизе метопролола свега 3% једињења је уклоњено под дејством симулираног сунчевог зрачења, док се под дејством UVA, односно UVC зрачења, уклони 12%, односно 28% једињења након 60 мин разградње. Индиректна фоторазградња се показала као ефикаснији процес, 34% једињења је уклоњено са UVA/ BrO_3^- , док се у присуству UVA/ H_2O_2 разгради чак 50% метопролола за 60 мин.

Даље, испитана је брзина разградње метопролола под дејством O_3 и UVC/ O_3 . Резултати показују да се под дејством UVC/ O_3 чак 84% поменутог једињења уклони из система након само 10 мин третмана, док се са O_3 разградило само 27% супстрата. На основу LC-ESI-MS/MS података идентификовано је десет интермедијера насталих у току UVC, O_3 и UVC/ O_3 разградње, при чему је испитана и њихова токсичност на алги *P. subcapitata*, зоопланктону *D. magna* и бактерији *V. fischeri*. Уочена је и виша токсичност интермедијера разградње 3-(изопропиламино)пропан-1,2-диола у поређењу са осталим формираним интермедијерима.

Ефикасност фотокаталитичке разградње метопролола је испитана у присуству комерцијалних катализатора TiO_2 (Wackherr и Degussa P25) под дејством UVA зрачења. Разградња са оба фотокатализатора је била значајно бржа него директна фотолиза. Поред тога, ефикаснија разградња се постиже применом TiO_2 Wackherr у поређењу са TiO_2 Degussa P25. Четрнаест интермедијера је идентификовано применом LC-MS/MS (ESI+) технике. EC_{50} вредности метопролола и смеше његових интермедијера насталих при разградњи су одређене применом три хелијске линије сисара (H-4-II-E, HT-29 и MRC-5). Најизраженије токсично дејство метопролола и његових смеша насталих при разградњи је уочено према H-4-II-E хелијској линији.

Како би се повећала ефикасност процеса фотокаталитичке разградње метопролола применом комерцијалних катализатора испитан је утицај присуства електрон-акцептора (O_2 , H_2O_2 , BrO_3^- и $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$). Сви испитани електрон-акцептори су убрзали процес фотокаталитичке разградње поменутог једињења, при чему се применом TiO_2 Wackherr најефикаснија разградња постиже у присуству $\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}_2$, а уз TiO_2 Degussa P25 у присуству $\text{O}_2/\text{BrO}_3^-$. Међутим, независно од примењеног катализатора, минерализација је била спорија у суспензији са $\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}_2$ у поређењу са минерализацијом само у присуству O_2 , док се уз TiO_2 Wackherr/ $\text{O}_2/\text{BrO}_3^-$ постиже ефикаснија минерализација, што није био случај са TiO_2 Degussa P25/ $\text{O}_2/\text{BrO}_3^-$. Идентификовано је десет интермедијера, при чему је њихово присуство/одсуство зависило како од примењеног фотокатализатора, тако и од врсте електрон-акцептора у суспензији. Теоријски прорачуни, у оквирима теорије функционала густине (ДФТ), указују да $\text{O}_2^{\bullet-}$ модификује диедралне углове метопролола, што смањује његову стабилност. Такође, ДФТ резултати сугеришу да $\bullet\text{OH}$ -радикал подлеже хемијској реакцији са метопрололом, при чему долази до везивања за C4 атом ароматичног прстена.

Поред комерцијалних катализатора испитан је утицај различитих параметара синтезе на фотокаталитичку активност TiO_2 нанопрахова синтетисаних сол-гел поступком у разградњи метопролола под дејством UVA зрачења. Резултати указују да фотокаталитичка ефикасност нанопрахова зависи од величине пора и морфологије катализатора. Највишу фотокаталитичку активност су показали катализатори синтетисани са TiCl_4 као прекурсором, на бази амилалкохола и NaOH, при температури калцинације ≥ 550 °C. Узорци калцинисани од 3 до 5 h су испољили упоредива или боља фотокаталитичка својства, у поређењу са TiO_2 Degussa P25 и осталим синтетисаним наноматеријалима. Испитан је и утицај допирања катализатора, применом La(III)-хлорида хептахидрата. Сви допирани узорци су фотокаталитички активнији него чист TiO_2 синтетисан под истим условима, са максималном ефикасношћу при количини од 0,65 мол% La.

Праћена је и фотокаталитичка разградња пропранолола у присуству TiO_2 Degussa P25 под

дејством UVA зрачења. Уочено је да је његова разградња најефикаснија при најнижој испитиваној масеној концентрацији катализатора од $0,5 \text{ mg cm}^{-3}$. рН-вредност суспензије око 9 представља оптималну вредност за разградњу испитиваног једињења. Процењена је и токсичност пропранолола и његових смеша насталих при фотокаталитичкој разградњи; при чему су ћелијске линије Н-4-II-E и НТ-29 показале инхибицију раста на самом почетку експеримента, да би мања стимулација раста ћелија од 8% била запажена само код НТ-29 ћелијске линије после 60 мин фотокаталитичке разградње.

Даље, испитан је и утицај температуре калцинације на фотокаталитичку активност допираних TiO_2 нанопорова при разградњи метопролола и пропранолола, при чему је садржај La(III) износио 1 мол%. Температура калцинације је варирана у интервалу од 450 до 750 °C. Катализатор калцинисан на 650 °C се показао као најефикаснији у разградњи метопролола, а катализатор калцинисан на 450 °C у разградњи пропранолола. Већа ефикасност разградње оба једињења, са поменутих катализатором, је постигнута у поређењу са недопираним TiO_2 нанопорошом синтетисаним при истим условима, при чему се пропранолол брже уклони из раствора у поређењу са метопрололом. На основу ДФТ прорачуна, анализирана су основна својства поменутих молекула која јасно указују на већу реактивност пропранолола. Такође, испитивана својства наводе на закључак да пропранолол има већи афинитет према површини катализатора, у поређењу са метопрололом.

С обзиром да се метопролол налази у комерцијалној формулацији лека заједно са диуретиком хидрохлортиазидом, испитан је утицај структуре полазног једињења на процес хидролизе као и разградње под дејством различитих извора зрачења, у одсуству/присуству TiO_2 Degussa P25. Резултати показују да хидрохлортиазид врло брзо подлеже процесу хидролизе, при чему прелази у АБСА. Настало једињење је стабилно у воденом раствору заштићеном од светлости дуже од три године. Теоријском анализом су добијене основне информације о карактеристикама испитиваних једињења на основу којих се објашњава знатно виша реактивност хидрохлортиазида и АБСА у воденом раствору, у поређењу са метопрололом и пропранололом. Водени раствори метопролола и хидрохлортиазида су били изложени сунчевом зрачењу око четири месеца, а раствор АБСА око месец дана, након чега је испитана токсичност на Н-4-II-E, НТ-29 и МРС-5 ћелијским линијама. На основу резултата можемо закључити да интермедијери који настају процесом директне фотолизе метопролола, хидрохлортиазида и АБСА, не показују значајан пролиферативни/антипролиферативни ефекат.

Као и метопролол, АБСА је проучаван и при фотокаталитичкој разградњи под дејством различитих извора зрачења у присуству TiO_2 Degussa P25, након чега је анализиран утицај структуре полазног једињења на ефикасност разградње. Под дејством UVA зрачења већ након 25 мин разградње долази до потпуног уклањања АБСА из воденог раствора, док је у случају разградње метопролола за то било потребно 60 мин при оптималним масеним концентрацијама од $2,0 \text{ mg cm}^{-3}$ катализатора за АБСА, односно $1,0 \text{ mg cm}^{-3}$ за метопролол. Иста оптимална масена концентрација катализатора је утврђена и при разградњи са симулираним сунчевим зрачењем, за оба једињења. Природна рН-вредност раствора је око 5 и уједно је и оптимална вредност за фотокаталитичку разградњу АБСА, док је најефикаснија разградња метопролола при рН око 9. Током испитивања токсичности метопролола и АБСА, као и њихових смеша насталих при фотокаталитичкој разградњи у присуству одговарајућих оптималних масених концентрација TiO_2 Degussa P25 применом симулираног сунчевог зрачења, као најосетљивије ћелијске линије показале су се Н-4-II-E и НТ-29. Метопролол и смеша његових интермедијера разградње показују израженији антипролиферативни ефекат у поређењу са АБСА и мешом његових интермедијера насталих у току разградње. При оптималној масеној концентрацији катализатора за свако једињење урађена је и разградња под дејством сунчевог зрачења и том приликом је након 29 h уклоњено 98% метопролола и 84% АБСА.

Такође, испитан је и синергистички ефекат метопролола и хидрохлортиазида на процес хидролизе и директне фотолизе под дејством сунчевог зрачења. Присуство метопролола у систему успорава оба процеса разградње хидрохлортиазида, при чему метопролол показује стабилност према наведеним третманима. Након приближно четири месеца хидролизе, односно директне фотолизе добијена смеша при разблажењу од 10 пута испољава инхибиторно деловање на раст ћелија јетре (Н-4-II-E), од 12%, док је при директној фотолизи уочен благи стимулативни ефекат од 3%. Даља разблажења су

смањила овај утицај.

Током процеса фотокаталитичке разградње са симулираним сунчевим зрачењем/ TiO_2 Degussa P25 присуство метопролола у раствору са АБСА смањује ефикасност разградње АБСА око 3 пута при оптималној концентрацији катализатора. Међутим, присуство АБСА убрзава процес фотокаталитичке разградње метопролола око 1,3 пута при оптималној концентрацији катализатора за метопролол. Под дејством сунчевог зрачења се задржао исти тренд у погледу ефикасности разградње. Поред тога, одређена је и оптимална масена концентрација катализатора уз примену сунчевог зрачења, од $1,0 \text{ mg cm}^{-3}$ за метопролол и $2,0 \text{ mg cm}^{-3}$ за АБСА, као и код разградње са симулираним сунчевим и UVA зрачењем. Током испитивања оптималне концентрације катализатора под дејством сунчевог зрачења праћена је и токсичност раствора током укупних 29 h третмана за све испитиване масене концентрације катализатора ($0,5\text{--}5,0 \text{ mg cm}^{-3}$). HT-29 хелијска линија је показала највеће осцилације током различитих третмана. Наиме, при садржају од $2,0 \text{ mg cm}^{-3}$ TiO_2 Degussa P25 уочава се пролиферативни ефекат током целог третмана, при чему је на почетку износио 12%, да би се током процеса усталио на 5%. То је различито од суспензија са $1,0 \text{ mg cm}^{-3}$ где се уочава инхибиција раста током целог процеса, а највећа је након 24 h и износи 16%. Слепе пробе ни у једном случају нису имале значајан утицај на раст испитиваних хелијских линија.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

У овој докторској дисертацији Сања Армаковић је коришћењем већег броја савремених аналитичких техника дала вредан прилог проучавању кинетике и механизма фотокаталитичке разградње одабраних активних компонената кардиоваскуларних лекова применом различитих типова комерцијалних и синтетисаних TiO_2 нанопрахова. Наведена испитивања су резултовала обиљем података који су приказани систематично у одговарајућим таблицама и илустровани мноштвом слика. За све резултате су дата аргументована објашњења, која су, тамо где је то било могуће, поткрепљена и одговарајућим литературним наводима.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме Комисија оцењује да је ова докторска дисертација урађена и написана у складу са образложењима наведеним у пријави теме. Већина добијених резултата била је саопштена на научним скуповима и објављена у часописима са SCI листе са високим импакт фактором.
2. Да ли дисертација садржи све битне елементе
Докторска дисертација садржи све битне елементе.
3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци
Оригинални допринос науци предметне дисертације огледа се у следећем:
 - детаљно је проучена кинетика фотокаталитичке разградње метопролола, пропранолола, хидрохлортиазида и АБСА применом TiO_2 Degussa P25. Поред тога, разградња метопролола је анализирана и у присуству TiO_2 Wackherr при различитим експерименталним условима. Одређене су одговарајуће константе брзине реакције и утврђени су оптимални услови фотокаталитичке разградње одабраних фармаколошки активних једињења у воденој средини;
 - испитана је и фотоактивност новосинтетисаних недопираних/допираних TiO_2 нанопрахова;
 - применом различитих аналитичких техника за праћење кинетике разградње одабраних фармаколошки активних једињења Сања Армаковић је предложила могуће интермедијере фотокаталитичке разградње метопролола у присуству UVC, O_3 и UVC/ O_3 разградње. Такође, предложен је и механизам фоторазградње метопролола и у присуству TiO_2 (Wackherr и Degussa P25) са или без додатка електрон-акцептора, чија фоторазградња према литературним подацима је сада први пут испитивана;

<ul style="list-style-type: none"> • први пут је испитивана токсичност метопролола и насталих интермедијера током UVC, O₃ и UVC/O₃ разградње применом алге <i>P. subcapitata</i>, зоопланктона <i>D. magna</i> и бактерије <i>V. fischeri</i>. Такође, први пут је процењена токсичност фоторазградње свих испитиваних једињења методом одређивања цитотоксичног ефекта на раст ћелијских линија: H-4-II-E, HT-29, MRC-5 и Neuro-2a; • компјутерске симулације у оквиру ДФТ су дале увид у структуру и реактивност свих испитиваних активних компонената кардиоваскуларних лекова и допринеле тумачењу експерименталних резултата.
<p>4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања Дисертација је написана на одговарајућем научном и методолошком нивоу и нема уочених недостатака.</p>
<p>X ПРЕДЛОГ:</p>
<p>На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:</p>
<p>Да се докторска дисертација под насловом "Фотокаталитичка стабилност одабраних активних компонената кардиоваскуларних лекова: кинетика, механизам и токсичност интермедијера" прихвати и да се кандидату Сањи Армаковић одобри одбрана.</p>

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Др Љиљана Јовановић, редовни
професор, председник

Др Биљана Абрамовић, редовни
професор, ментор

Др Даниела Шојић, ванредни
професор, члан

Др Маја Шћепановић, научни
саветник, члан

Др Драгана Четојевић-Симин, научни
саветник, члан